

66

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

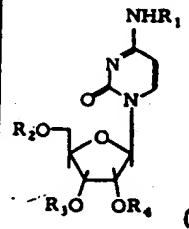
24147Y/14 803
 AJINOMOTO KK
 12.08.75-JA-097860 (21.02.77) C07h-19/06
 Deacylation of (N)-acyl-cytidines - giving prods. used as intermediates
 antiviral agents, anticancer agents

AJIN 12.08.75
 *J5 2023-085

B(4-B3). 1

55

An N⁴-acylcytidine deriv., typically a cpd. of formula (I)
 (R₁, R₂ is acyl such as aliphatic acyl groups, e.g., acetyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, n-valeryl, n-caproyl, stearoyl, and aromatic acyl groups, e.g., benzoyl, naphthoyl, etc.; R₃, R₄ is acyl, alkylidene group or alkoxy-methyl group, etc.), is heated in an alcohol (e.g., (m)ethanol butanol, methyl cellosolve, propylene glycol, ethylene glycol, 2,3-butylene glycol, phenols, naphthols, etc.) at 50-200°C, pref. 130-150°C, while stirring for 30 mins. - 50 hrs., pref. in the presence of a nitrogen-contg. heterocyclic cpd., e.g. imidazole, pyridine, etc., as a catalyst for accelerating the reaction.



|| The desired de-N-acylated cpds. are obtd. by extremely simple procedures in high yields. Prods. are used in chemically modifying the base moiety of cytidine.

EXAMPLE

3.35 g of N⁴-2',3',5'-tetrabenzylocytidine was added to 100 ml of methyl cellosolve, and the mixture was heated under reflux for 24 hours. After the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was silica gel chromatographed (chloroform-methanol = 96:4 by volume) to obtain a fraction of 2',3',5'-tri-o-benzoylcytidine. The fraction was concentrated, and to the residue was added methanol. The resulting gel was washed several times with petroleum ether to obtain 2.56 g (92%) of powders. Recrystallization from ethanol gave a pure product.

J52023085

19 日本国特許庁

公開特許公報

2000円 3000円

特許公報 (A)

昭和50年8月17日

特許庁長官 著者登録簿

1 発明の名作

ニーアシルシチジン誘導体の選択的脱N-アシル化法

2 発明者

名前 東京都江戸川区東葛西2-1-6-16
氏名 石戸 賢一 (ほか1名)

3 特許出願人

郵便番号 104
住所 東京都中央区京橋1丁目6番地
電話番号 東京(03)272-1111番(代表)
名前 (006) 味の素株式会社
代表者 取締役社長 旗邊文哉



50 097860

明細書

1 発明の名作

ニーアシルシチジン誘導体の選択的脱N-アシル化法

2 特許請求の範囲

ニーアシルシチジン誘導体をアルコール中で加熱することを特徴とするニーアシルシチジン誘導体の選択的脱N-アシル化法。

3 発明の詳細な説明

本発明はアルコール中でニーアシルシチジン誘導体を加熱し、選択的に前一位のアシル基を熱く方法に関するものである。

基部にアミノ基を有するスクレオンド、例えばアデノシン及びアグノシンはピリジン中熱水の反応により2'3'5'トドリ-0-アセチルアグノシン及び2'3'5'トドリ-0-アセチルアグノシン [ブレダレフク等「ヘミシド・ベリビテ」第80号第401頁、1947年] が得られる。

一方、2'3'5'トドリ-0-アセチルアグノシンはアミノ基をアセチル化する場合には、塩水部分のアミノ基はそのままで塩水部分の水

⑪特開昭 52-23085

⑬公開日 昭52. (1977) 2. 21

⑭特願昭 50-97860

⑮出願日 昭50. (1975) 8. 12

審査請求 未請求

(全3頁)

府内整理番号

6855 44

⑯日本分類

16 E661

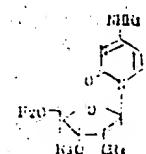
⑰Int. Cl.

C07H 19.06

基のみをアシル化することが可能であるが、シチジンの場合にはアミノ基の還元性が強く(下記4.6)、従つて酸熱水浴との併用で塩水部分の水酸基のみをアシル化することは極めて難しく、アミノ基に優先的にアシル化が起こる。

本発明者は、シチジンの塩水部分がアシル化され、塩水部分のうち少なくとも一箇の水酸基がアシル化された誘導体をアルコールの有無下で加熱することにより、極めて簡単にかつ効率良く塩水部分のアシル化をすることを見出し、本発明を完成した。

本発明の出発物質に用いられる誘導体の代表的なものは一式1で示される。



本発明の出発物質にはアミノ基、塩水部分にはアミノ基、アセチル基、アセトキシメチル基等)

ナフトール類及びこれら誘導体があげられる。

本反応の加熱のための温度は、50℃以上200℃程度で搅拌しながら行なわれるが、好ましくは130℃～150℃で加熱が極度のが沿色、分解しない点で良い。低沸点のアルコールを使用した場合には、本反応は例えばオートクレーブ中で行なうとよい。

反応時間は、反応条件特に反応温度によつて一定でないが、通常30分以上50時間程度を要する。

さらに上記反応系に触媒としてイミダゾール、ピリジン等の含窒素系環状化合物を添加することにより、反応を促進させることができる。

このようにして生成した目的物を単にするには、シリカゲルカラムクロマトが採用される。通常な有機溶媒で浴抜して得られた粗品を再結晶により精製して純品を得ることができ。元素分析値、NMR、UVスペクトル等から予想される構造式及び性質を満足するものである。目的物の単結晶

-4-

率は通常70%以上95%程度である。

以下実施例により説明する。

実施例1

$N^1,2^1,3^1,5^1$ -テトラベンゾイルシチジン 3.35g
(5ミリモル)をメチルセロソルブ 1.00gに加え、24時間加熱還流する。反応後減圧下で溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラム [25gのシリカゲルを充填、溶出溶媒はクロロホルム-メタノール(96:4、V/V)]で分離すると、2'3'5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンのフラクションが得られる。上記生成物を含む溶離液を凝縮し、残渣にメタノールを加えるとゲル化する。これを石油エーテルで数回洗浄して2.56g(収率92%)の粉末を得る。これをエタノールから再結晶して純品を得る。この化合物の元素分析値は次の通りで、2'3'5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンの実験式を満足する。

1. 元素分析

	C%	H%	N%
元素分析値	63.71	4.63	7.42
計算値 ($C_{20}H_{16}O_4N_2 \cdot H_2O$)	63.92	4.61	7.39

-5-

と同一の方法に従つてシリカゲルカラムにかけ、

2'×5'＝トリー-0-ベンゾイルシチジンを得る。

収率2.42g。収率8.7%。この結晶の物理化学的性質は、実施例1で得られるもののそれらと完全に一致している。

4添付書類の目録

(1) 明細書 1通

(2) 図面原本 1通

5前記以外の発明者

エガシクル・メジマイケン
住所 東京都東久留米市辛町1-5-8

氏名 中崎義男

以上

特許出願人 株式会社